

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 12 月 12 日 (12.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/098440 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 35/84, 31/716, A61P 3/10, A23L 1/30
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04981
- (22) 国際出願日: 2002 年 5 月 23 日 (23.05.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2001-166919 2001 年 6 月 1 日 (01.06.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村田 幸恵 (MURATA, Yukie) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川
- (74) 代理人: 石田 康昌, 外 (ISHIDA, Yasumasa et al.); 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3 丁目 2 0 番 1 2 号 望星ビル 7 階 加藤内外特許事務所 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
- [続葉有]

(54) Title: DRUGS FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病用薬剤

(57) Abstract: It is intended to provide drugs for preventing, ameliorating and/or treating diabetes which contain as the active ingredient a plant-origin β (1 \rightarrow 3) glucan having a molecular weight of from 5000 to 20000. These drugs for diabetes can be widely used either in IDDM or NIDDM, have little side effects, can exert effects even in case of oral administration without being affected by obesity, etc., can be widely employed as drugs for patients in various conditions, and are also usable as foods and drinks (medicinal foods, health foods, etc.) for patients of the above diseases, healthy persons or other animals. Also, a method of preventing, ameliorating and/or treating diabetes and use of the specific β (1 \rightarrow 3) glucan as described above in these drugs are provided.

(57) 要約:

5000～20000の分子量を有する植物由来の β (1 \rightarrow 3) グルカンを含む有効成分として含有する糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤を提供する。

糖尿病の薬剤としてIDDM、NIDDMを問わず広く使用でき、副作用が殆ど無く肥満等にも影響されず経口投与でも効果を示し、医薬品として各種病態の患者に広く使用できる他に、当該患者や一般健常者、或いは他の動物に対して医療食品、健康食品等飲食品の形態で使用することも可能である。

糖尿病の予防、改善及び／又は治療方法やこれ等薬剤への前記特定の β (1 \rightarrow 3) グルカンの使用も提供する。



許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

糖尿病用薬剤

技術分野

本発明は糖尿病、特にインスリン依存性の糖尿病疾患（I D D M）及びインスリン非依存性の糖尿病疾患（N I D D M）の両方に有効な糖尿病の予防、改善及び／又は治療用に適した新規薬剤に関する。経口投与が可能で、安全性に優れているところから健康食品等飲食品の形態でも使用可能である。更に、本発明は糖尿病の予防、改善及び／又は治療方法や、前記薬剤に使用する有効成分の糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用等にも関する。

背景技術

糖尿病は慢性の高血糖持続を主徴とする疾患である。糖尿病患者数は世界的に増加しているが、広く使用できる優れた薬剤、例えば多くの患者に適用でき安全で、好ましくは経口でも有効である薬剤は見当たらない。糖尿病にはインスリン依存性の糖尿病疾患（I D D M）及びインスリン非依存性の糖尿病疾患（N I D D M）が含まれる。I D D Mは若年に多く見られ高ケトン欠症に陥り易く生命に関わる疾病であるが有効な薬剤が見当たらずインスリンの投与に頼っているのが現状である。一方、N I D D Mにおいては放置すると重症な合併症に進行するおそれもあり、早めの手当が必要であるが、従来の食後血糖改善剤による効果が得られない病態が見られたり、副作用或いは肥満の誘導等から多くの患者に広く簡便に使用できる薬剤は見当たらない。特に、糖尿病を発症してもその合併症を発症或いは進展させないような薬剤の開発が糖尿病治療の重要な課題、目標となっている。

発明が解決しようとする課題

以上のような状況下に、糖尿病患者、又はそのハイリスクの患者の薬剤としてI D D M、N I D D Mを問わず広く使用でき、副作用が殆ど無く肥満等にも影響が無く、経口投与でも効果を示し多くの患者に簡便に使用できる薬剤が求められ

ている。本発明の課題はこのような薬剤を開発することにある。

発明の開示

本発明者等は上記課題解決に向けて鋭意研究を重ねた結果、特定の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカン含有物を自由飲水で与えたマウスによるモデル動物試験で前記目的とする薬理効果を見出し、糖尿病の予防、改善及び治療等用の薬剤、特に医薬品として使用できること、経口投与が可能で、有効成分が安全性に優れているところからその治療を要するものの食事用として、また、例えば健常者に対してもその予防或いは改善の目的で健康食品等の飲食品の形態で適用可能であること等を見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンを有効成分として含有することに特徴を有する糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤に存する。

本発明は、別の形態として、5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンを生体内に摂取又は投与することに特徴を有する糖尿病の予防、改善及び／又は治療方法に存する。当該摂取又は投与する形態については、前記本発明の薬剤の各種形態を採用することができる。

本発明は、更に別の形態として、5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンの、糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用にも存する。糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用形態については、前記本発明の薬剤の各種形態を採用することができる。

図面の簡単な説明

[図1]

図1は、実施例1においてランゲルハンス島破壊時期における投与とIDDM発症率（％）との関係を図示したものである。

□：対照；○：ドライL60分蟻酸分解物。

[図2]

図2は、実施例1において膵島炎期における投与とIDDM発症率(%)との関係を図示したものである。

横軸：サイクロフォスファミド(CY)投与後の周齢。

□：対照；△：ドライL30分蟻酸分解物；○：ドライL60分蟻酸分解物。

[図3]

図3は、実施例2において血糖値抑制効果を図示したものである。

横軸：処置開始後日数。

db/dbマウス(雄)、5週齢、n=6；○：対照；□：ドライL60分蟻酸分解物。

[図4]

図4は、実施例2において血糖値抑制効果を図示したものである。図4a：血糖値(mg/dl)との関係、図4b：血糖値の上昇率(%)との関係。

横軸：処置開始後日数。

db/dbマウス(雄)、5週齢、n=6；○：対照；□：ドライL60分蟻酸分解物。

[図5]

図5は、実施例2において、飽食時と絶食時における血糖値抑制効果を図示したものである。

縦軸：血糖値(mg/dl)又は絶食時に対する飽食時の割合(%)；横軸：左側から順に対照、及びドライL60分蟻酸分解物。

d50, d57：処置開始後の日数。

[図6]

図6は、実施例2において、体重の変化を図示したものである。

縦軸：一匹当たりの体重(g/h)；横軸：処置開始後日数。

db/dbマウス(雄)、5週齢、n=6；□：対照；●：ドライL60分蟻酸分解物。

発明の実施の形態

以下に、本発明の実施の形態について説明する。

本発明の薬剤が適用される対象については、糖尿病疾患、I D D M、N I D D Mを問わずその予防、改善、治療等を求めるものであれば特に制限は無いが、医薬品として哺乳動物、通常はヒト（患者）に、また飲食品としてその予防、改善を求める健常者や前記患者等に適用される。

本発明の薬剤に使用する有効成分には5 0 0 0～2 0 0 0 0の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンを使用する。平均分子量で表して5 0 0 0～2 0 0 0 0の分子量を有する成分を主成分として使用するのが簡便である。そのような分子量の範囲のグルカンを調製するのに、より高分子量のグルカンを加水分解、例えば、 β -（1-3）グルカナーゼで酵素分解したものや、蟻酸等で化学分解処理したもの、物理的な方法で低分子化したものを採用することもできる。

本発明において、「 β （1→3）グルカン」には β （1→3）結合を有するグルカンは勿論、 β （1→3）グルコシド結合を主鎖とするグルカンも含まれる。

植物由来の β （1→3）グルカンとしてはマツタケ、シイタケ、ぶくりょう、カワラタケ、エノキダケ、ヒラタケ、ヤマブシタケ、アガリクスきのこ等のきのこ類から得られる β （1→3）グルカンを使用することができる（佐々木等, Gann, 67, 191～195, 4月, 1976年参照。）。そのような成分をきのこ類から調製するには、例えば水（熱水等）の抽出物若しくは本抽出物をアルコール（エタノール等）による沈殿により得られたものから、必要により低分子化することにより容易に調製することができる。分子量を前記範囲に調整するには適当な方法で加水分解（酵素分解、蟻酸等酸による加水分解、物理的処理による分解等）する方法を挙げることができる。

本発明になる薬剤の特徴の一つに経口投与でも優れた効果を示すこと、インスリン依存性の糖尿病疾患（N I D D M）にも効果があり、安全で肥満の影響も受けない。従って、投与形態については特に制限は無い。経口投与、非経口投与（静脈投与等）各種の投与形態が採用可能であり、また糖尿病患者や、そのハイリスク患者に広く予防、治療的にしかも簡便に適用することができる。

前記した通り、本発明の薬剤に使用する前記有効成分は安全性に優れており、経口投与に適していることからそのような疾患に対する予防、改善のために健康食品の形で適用することも可能である。更に、患者の治療のみならず、その予防

や改善を求める健常者に対しても、同様に健康食品等飲食品の形態で本発明の薬剤を適用することができる。

本発明においては、他の薬剤成分（医薬活性物質）と共に、例えば混合又は組み合わせで使用することができ、このような場合本発明で目的とする有効成分を含み目的とする前記薬理活性を示すものであれば本発明の薬剤に含まれる。

その他、薬理学的に許容し得る各種の製剤用物質（補助剤等として）を含むこともできる。製剤用物質は製剤の剤型により適宜選択することができるが、例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤等を挙げることができる。更に、製剤用物質を具体的に例示すると、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及びその他の糖類、タルク、牛乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、ポリエチレングリコール、及び溶剤、例えば滅菌水及び一価又は多価アルコール、例えばグリセロールを挙げることができる。

本発明の薬剤は、前述の如く公知の又は将来開発される様々な医薬製剤の形態、例えば、経口投与、腹腔内投与、経皮的投与、吸入投与等各種の投与形態に調製することができる。本発明の薬剤をこれら様々な医薬製剤の形態に調製するためには公知の又は将来開発される方法を適宜採用することができる。

これら様々な医薬製剤の形態として、例えば適当な固形又は液状の製剤形態、例えば顆粒、粉剤、被覆錠剤、錠剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、乳濁液、滴下剤、注射用溶液、活性物質の放出を延長する製剤等を挙げることができる。

以上に例示した製剤形態にある本発明の薬剤には、薬効を奏するに有効な量の前記成分を含有すべきことは当然のことである。

本発明の薬剤の投与量については、糖尿病疾患の程度や重症度、合併症の有無、程度、種類、製剤の形態等に応じて適当に選択される。例えば、経口投与で患者1日当たり、有効成分の正味重量で表して好ましくは10mg～10g程度、より好ましくは30mg～3g程度、更に好ましくは500mg～2g程度投与することができる。また、重篤な場合には更に増量することもできる。投与の回数、時期については、数日に1回でも、また1日1回でも可能であるが、通常は

1日当たり数回、例えば2～4回に分けて、好ましくは食前に投与される。また、静脈投与の場合には上記経口投与に比べて十～二十分の一程度の投与量でも良い。

その予防や改善も含めて広く一般健常者に対して前記抗糖尿病の目的で或いはそのような疾患を既に有する患者に対して、それぞれ食事を提供する目的で、健康食品、医療用食品、特定保健食品等として本発明の薬剤を適用することができるが、このような健康食品等に使用する場合にも上記経口投与製剤を参考に健康食品等として必要であり経口摂取可能な成分、添加剤を加えて調製することができる。その場合、食品（チューインガムや歯磨き等口に入れるものは全て含まれる。）並びに栄養剤、輸液製剤等の形態で提供することも可能であり、これらも当然本発明の薬剤の使用に含まれる。医療用食品等は固形状物であっても液状物であってもよく、その形態を問わない。

前記の通り、本発明は、別の形態として、5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンを生体内に摂取又は投与することに特徴を有する糖尿病の予防、改善及び／又は治療方法や、更に別の形態として5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンの、糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用にも存する。

これ等の発明については、特にその摂取又は投与形態或いは、その使用形態を含めて、何れも前記本発明の薬剤についての説明や、後述の実施例等に基づいて、また必要により従来技術を参考にすることにより、容易に実施をすることができる。

好適な実施の形態

以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。尚、この実施例において使用される％値は、特に説明が無い限り重量％で表されている。

（試料及び実験動物）

- 1) NODマウス（日本クレア製），雌；
- 2) NODマウス用飼料（日本クレア製「CL-2, 30Gy」粉末）；

3) db/dbマウス（日本クレア製），雄；及び

4) db/dbマウス用飼料（日本クレア製「CRF-1粉末」）。

（きのこ熱水抽出物の蟻酸分解物の調製）

1) 60分間加水分解物

還流冷却器、温度計、メカニカルスターラーを設置した2リットルの丸底三頸フラスコに生シイタケ熱水抽出物アルコール沈殿したもの（ドライL）を31.0g秤取り、80%蟻酸620mlを加え、予め100℃に加熱したオイルバス中で攪拌した。20分間で反応液の温度が90℃に到達し、更に60分間、攪拌を続けた。その後、反応容器を氷-水浴中に浸して反応を停止した。反応液を室温まで冷却して得られる茶褐色のゲル状物質を2リットルのナス型フラスコに移し換え、溶媒を減圧下に留去してニカワ状の固形物50.4gを得た。これに純水2リットルを加え、水浴中60℃まで加温して固形物を可能な限り溶解し、静置して清澄な上澄み液をデカンテーションによって分離した。繊維状の固形物が残存する不溶部に純水800mlを加え、家庭用ミキサーを用いて60分間混合・粉碎を行った。これに先の上澄み液を加え、更に超音波浴中で超音波処理して、均一な懸濁液を得た。得られた懸濁液をドライアイス-アルコール浴中で急速凍結した後、凍結乾燥し、固形物30.4gを得た。そのものの0.22%（重量）懸濁液のpH値は4.51であった。平均分子量は12200であった。

尚、ドライLは、生シイタケ（*Lentinus edodes*）子実体1kgを熱水5000mlに抽出しエタノール5000mlで沈殿化（320g）したものである。

2) 30分間加水分解物

上記60分間加水分解物の調製法のうち、90℃到達後の加熱時間を30分とし、それ以外は上記と同様の操作を行った。固形物30.8gを得、その0.22%（重量）懸濁液のpH値は4.86であった。平均分子量は25000であった。

（ドライL加水分解物0.02重量%水溶液の調製）

前記ドライL 60分蟻酸加水分解物又はドライL 30分蟻酸加水分解物200mgを1リットルの滅菌水（2回蒸留後、ミリポアフィルターにて濾過）に溶解してpH値を測定した。1規定の水酸化ナトリウム水溶液でpH値7.0付近

へ調整し、ドライ L 0.02 重量%水溶液 (0.02 重量%ドライ L 60 分蟻酸分解物水溶液及び 0.02 重量%ドライ L 30 分蟻酸分解物水溶液) を調製した。

(きのこ熱水抽出物の酵素分解物の調製)

還流冷却器、温度計、メカニカルスターラーを設置した 2 リットルの丸底三頸フラスコに生シイタケ熱水抽出物を 30.0 g 秤取り、滅菌水 2 L に溶解し、市販 β -(1-3) グルカナーゼを添加し 30℃ で攪拌、反応させた。60 分間、反応を続けた。その後、反応容器を氷-水浴中に浸して反応を停止した。反応液を 5 リットルのナス型フラスコに移し換え、溶液を減圧下に留去、固形物が析出する寸前に留去を停止した。清澄な上澄み液を分離した後に、更に超音波浴中で超音波処理して、均一な清澄液を得た。得られた液をドライアイス-アルコール浴中で急速凍結した後、凍結乾燥し、固形物 32.4 g を得た。そのものの 0.22 % (重量) 懸濁液の pH 値は 6.52 であった。平均分子量は 9200 であった。

(NOD マウスにおけるサイクロフォスファミド (CY) 投与による IDDM 発症誘導)

NOD マウス雌 11 週齢に 20 mg/ml に注射用蒸留水 (大塚製薬製) で調製したサイクロフォスファミド (塩野義製薬エンドキサン) をマウス 1 匹当たり 0.15 ml (150 mg/kg) づつ腹腔内に 1 ml シリンジ、25 G 針 (テルモ社製) を用いて、1 回投与し発症を誘発させた。

(NOD マウスにおけるインスリン依存性糖尿病 (IDDM) 発症の判定)

サイクロフォスファミド投与後 1 週間目より、毎週 1 回山之内製薬製 BM テスト グルコース 5000 を用い、尿糖を検出して発症を検定した。

(db/db マウス血糖値測定法)

db/db マウスは肥満型インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) を自然発症する。NIDDM 発症度合を判定する方法として、血糖値の測定を行った。

db/db マウスを軍手内に追い込み、マウス尻尾先端から約 1 cm の部位にかみそり (貝印製) にて、静脈に傷をつけた。傷口より 6 μ l、ピペットマンにて血液を採取し、予め用意しておいた 6 μ l の生理食塩水 (大塚製薬製) に懸濁し (2 倍希釈)、富士ドライケム 5000 (富士写真フィルム製) にセットした、富

士ドライケムスライドGLU-W（富士写真フィルム製）上へ6 μ l 添加し、505 nmの吸光度を測定し、濃度（mg/d l）を算出した。

（実施例1）

インスリン依存性糖尿病（IDDM）モデルを用いたドライL加水分解物経口摂取薬効検定

膵島炎（insulitis）期の投与により、ドライL加水分解物の摂取により糖尿病発症が抑制された。次に具体的に説明する。

IDDM発症モデル動物として、NODマウスが知られている。NODマウス、4～6週齢で膵島炎が起こり、14～18週齢で膵臓のランゲルハンス島の破壊が細胞性免疫機構で起こり、インスリン分泌不全を招来し、IDDMの発症が起こると言われている。二つの異なる病態は異なる組織炎症状態にあると考えられる。そこで、膵島炎期、ランゲルハンス島破壊期各々にドライL加水分解物の水溶液（ドライL蟻酸分解物水溶液）を自由飲水させ、IDDM発症率を対照群と比較した。

イ）NODマウスにおいてランゲルハンス島破壊準備期にドライL加水分解物の水溶液を経口摂取させても、発症の抑制は観られなかった。以下に具体的に説明する。

NODマウス雌12～16週齢にわたり、0.02重量%ドライL60分蟻酸分解物水溶液を自由飲水させ、対照群には滅菌水を飲水させ、自然発症率を両者間で比較した。

25週齢において、発症率は対照群75%に比べ、0.02重量%ドライL60分蟻酸分解物水溶液自由飲水群50%となり、両者間で発症率の有意な差は観られなかった（図1参照。）。このことは、ランゲルハンス島破壊期にドライL加水分解物の水溶液を経口摂取させても、発症の抑制は観られないことを示すものである。

ロ）NODマウスにおいて膵島炎期にドライL加水分解物水溶液を経口摂取させると発症の抑制が起こる。以下具体的に説明する。

NODマウス雌4～14週齢にわたり、0.02重量%ドライL60分蟻酸分解物水溶液、又は0.02重量%ドライL30分蟻酸分解物水溶液を自由飲水させ、対照群には滅菌水を飲水させ、11週齢にサイクロフォスファミドを投与し、

IDDMを誘発させ、発症率を両者間で比較した。

サイクロフォスファミドの投与後、7週齢目の発症率は対照群60%、0.02重量%ドライL60分蟻酸分解物水溶液自由飲水群16.6%、ドライL30分蟻酸分解物水溶液自由飲水群35%となった(図2参照。)

ドライL60分蟻酸分解物水溶液自由飲水群において有意な発症抑制が観られ、NODマウスにおいて膵島炎期にドライL加水分解物の水溶液を経口摂取させるとIDDM発症が抑制されることが確認された。

(実施例2)

インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)モデルを用いたドライL経口摂取薬効検定

ドライL加水分解物の経口摂取により、インスリン非依存性糖尿病の病態進行を抑制する。

肥満型NIDDMの病態モデルとして、db/dbマウスが知られている。NIDDM進行により、血糖値の上昇が観察される。血糖値、体重を病態進行の指標とし、db/dbマウスへ、0.02重量%ドライL60分蟻酸分解物水溶液を自由飲水させ、病態進行を滅菌水を飲水させた対照群と比較しドライL経口摂取の効果を検討した。

db/dbマウス雄5週齢より13週齢までドライL60分蟻酸分解物水溶液を自由飲水させ、週1回飽食時、又は絶食時血糖を富士ドライケムにて測定した(絶食は測定前日の午後から測定時まで行った。)

飲水開始10日目より、ドライL60分蟻酸分解物水溶液飲水群において対照群よりも飽食時、絶食時共に血糖値は低くなり、ドライL60分蟻酸分解物水溶液飲水群において、有意な血糖上昇抑制が確認された。飲水期間中、各群における血糖最大時と飲水開始時の血糖値との比率(すなわち試験開始時に対する血糖の上昇率)は、対照群120%に対し、ドライL60分蟻酸分解物水溶液飲水群50%と、有意な血糖値上昇抑制が確認された。この血糖値上昇抑制効果は飲水中止後、3週間まで持続した。このときの食餌量は両者間で差は観られなかった。また、ドライL60分蟻酸分解物水溶液飲水群では飲水開始30日目より体重増加が対照群よりも有意に低値を示した(図3~6参照。)

以上の結果から、ドライL60分蟻酸分解物水溶液飲水により、NIDDMの病態

進行が抑制されることが示唆された。

(実施例 3)

インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) モデルを用いたきのこ酵素分解物の経口摂取薬効検定

シイタケ熱水抽出物の酵素分解物の経口摂取により、インスリン非依存性糖尿病の病態進行を抑制する。

血糖値、体重を病態進行の指標とし、db/dbマウスへ、0.01重量%シイタケ熱水抽出物酵素分解物水溶液を自由飲水させ、病態進行を滅菌水を飲水させた対照群と比較し経口摂取によるNIDDM発症抑制効果を検討した。

db/dbマウス雄 5 週齢より 13 週齢まで酵素分解物水溶液を自由飲水させ、週 1 回飽食時、又は絶食時血糖を富士ドライケムにて測定した（絶食は測定前日の午後から測定時まで行った。）。

飲水開始 10 日目より、酵素分解物水溶液飲水群において対照群よりも飽食時、絶食時共に血糖値は低くなり、酵素分解物水溶液飲水群において、有意な血糖上昇抑制が確認された。飲水期間中、各群における血糖最大時と飲水開始時の血糖値との比率（即ち、試験開始時に対する血糖の上昇率）は、対照群 140%に対し、酵素分解物水溶液飲水群 38%と、有意な血糖値上昇抑制が確認された。この血糖値上昇抑制効果は飲水中止後、4 週間まで持続した。このときの食餌量は両者間で差は観られなかった。

以上の結果から、酵素分解物水溶液飲水により、NIDDMの病態進行が対照群と比較して有意に抑制されることが理解される。

発明の効果

本発明によれば、糖尿病の病態としてインスリン依存性 (IDDM)、インスリン非依存性 (NIDDM) を問わず広く使用でき、副作用が殆ど無く肥満等にも影響されず経口投与でも優れた効果を示すので、医薬品として各種の病態の患者に広く簡便に使用できる薬剤、即ち糖尿病の予防、改善、治療等に適した薬剤を提供することができる。

抗糖尿病を目的とする医薬品として提供できる他に、飲食品として健常者に対

する予防、改善や糖尿の更なる進行を抑える目的で或いはそのような疾患者の食事用にも提供することができ、従って健康食品、医療用食品等の形態でも提供することができる。更に、本発明により糖尿病の予防、改善及び／又は治療方法やこれ等薬剤への前記特定の β （1 \rightarrow 3）グルカンの使用も提供することができる。

従って、本発明は医薬品、食品、医療、更には飼料及び動物用医薬品等の分野で広く実施可能であり、故に産業上極めて有用である。

請 求 の 範 囲

1. 5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンが有効成分として含有することを特徴とする糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤。
2. 当該植物がきのこ類である請求の範囲1記載の薬剤。
3. 当該 β （1→3）グルカンが、グルカンの加水分解により得られたものである請求の範囲1又は2記載の薬剤。
4. 当該 β （1→3）グルカンが、きのこの水抽出物から得られたものである請求の範囲1～3何れか記載の薬剤。
5. きこの水抽出物から得られたものが、きのこの水抽出－アルコール沈殿物から得られたもの又は当該沈殿物を更に分解して低分子量化したものである請求の範囲4記載の薬剤。
6. 経口投与用である請求の範囲1～4何れか記載の薬剤。
7. 当該糖尿病がインスリン依存性又はインスリン非依存性疾患である請求の範囲1記載の薬剤。
8. 5000～20000の分子量が平均分子量で表して5000～20000の分子量である請求の範囲1記載の薬剤。
9. きこの類がシイタケである請求の範囲2記載の薬剤。
10. 健康食品の形態にある請求の範囲1記載の薬剤。

11. 5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンを生体内に摂取又は投与することを特徴とする糖尿病の予防、改善及び／又は治療方法。

12. 当該摂取又は投与する形態が請求の範囲1～10何れか記載の薬剤の形態にある請求の範囲11記載の方法。

13. 5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンの、糖尿病の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用。

14. 当該薬剤への使用形態が請求の範囲1～10何れか記載の薬剤の形態にある請求の範囲13記載の使用。

図 1

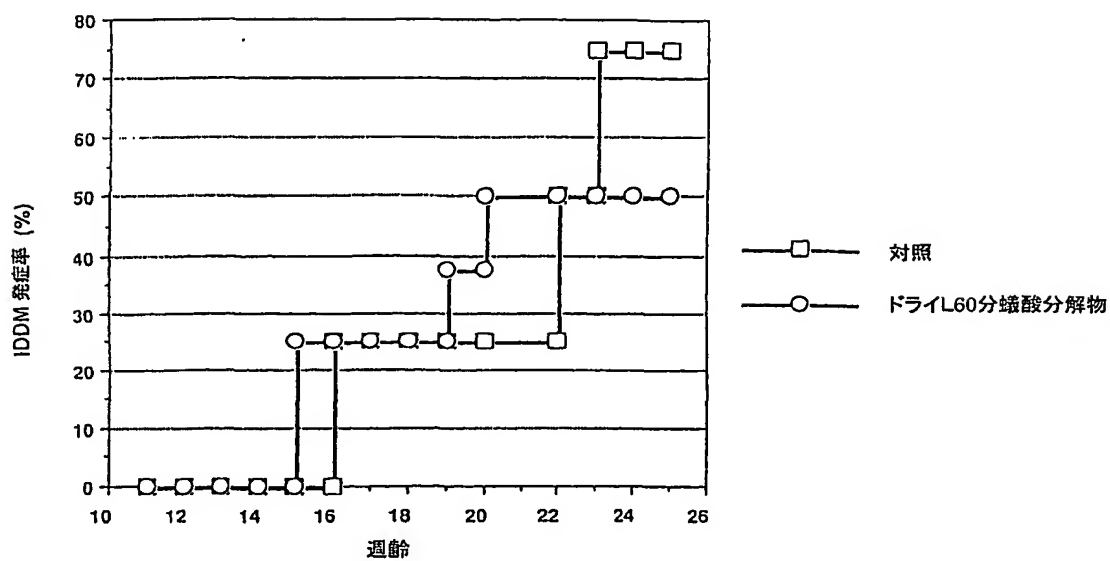


図 2

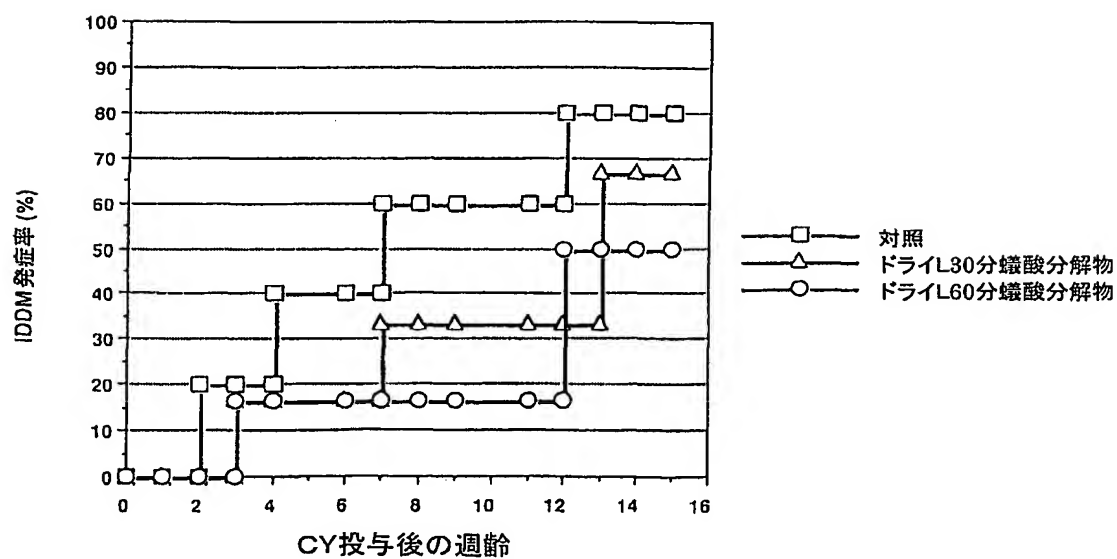


図 3

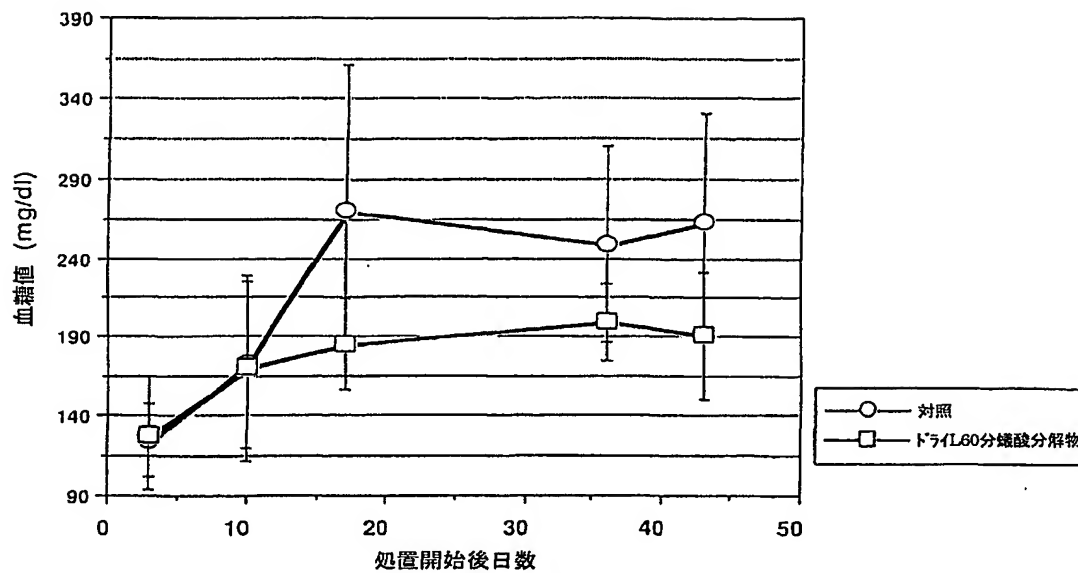


図 4

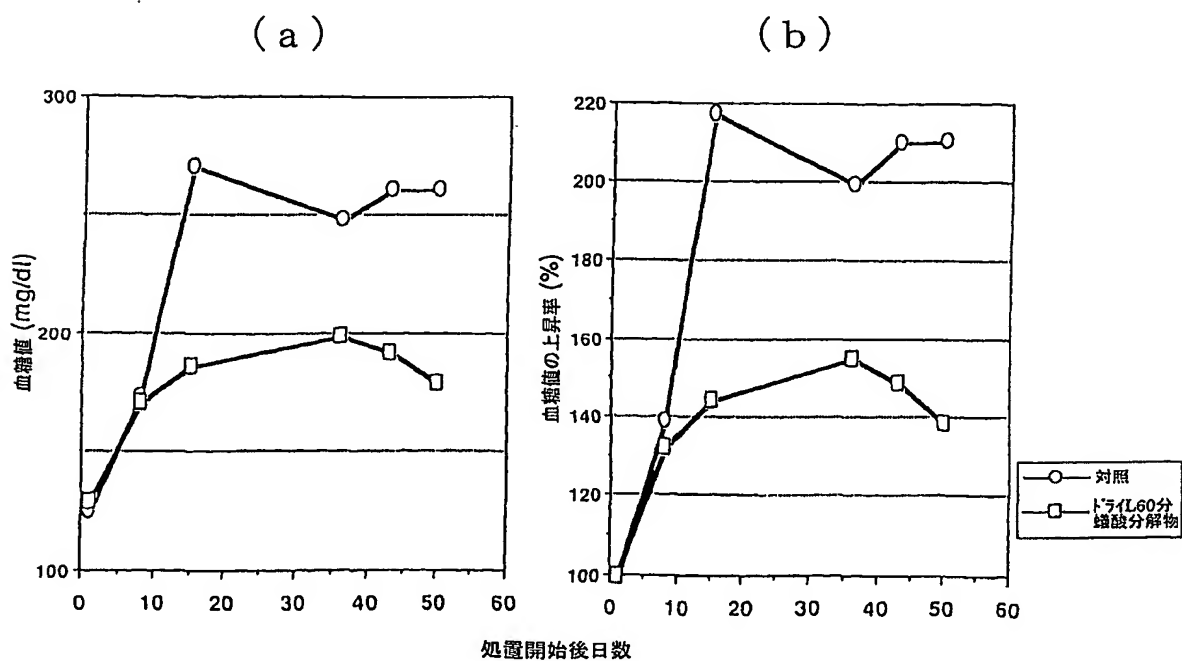


図 5

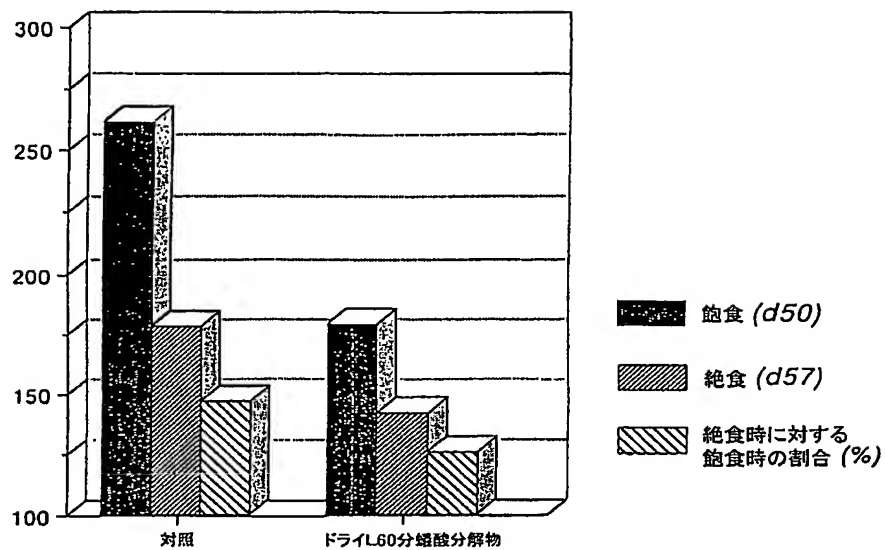
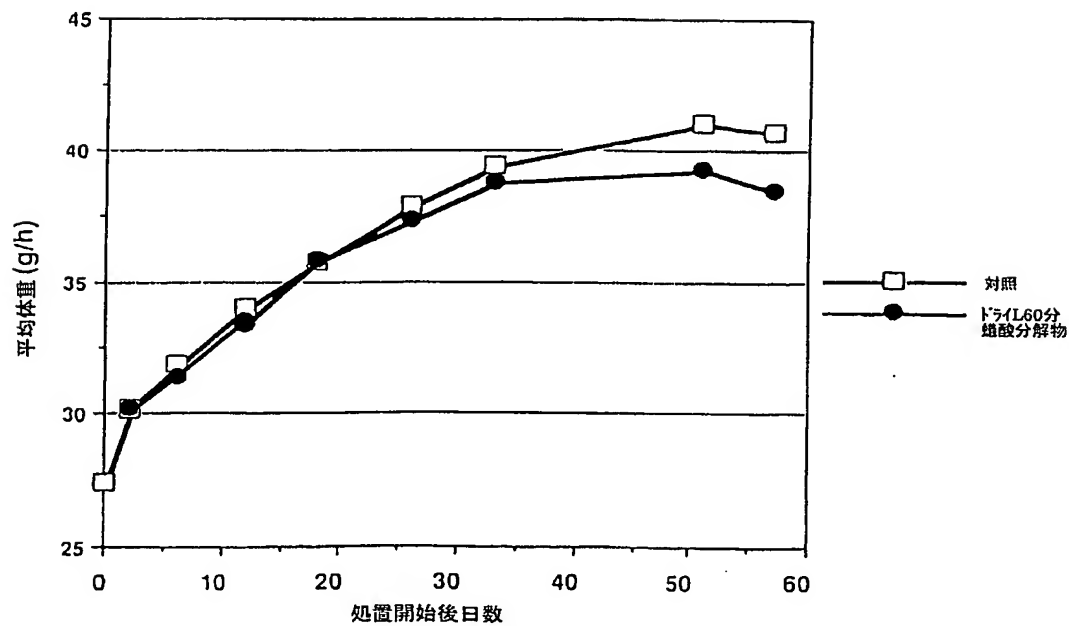


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K35/84, 31/716, A61P3/10, A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K35/84, 31/716, A61P3/10, A23L1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4820689 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 11 April, 1989 (11.04.89), & JP 60-45532 A & DE 3429551 A & US 5008243 A	1,2,4-8,10 3,9
X Y	JP 11-60495 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 02 March, 1999 (02.03.99), (Family: none)	1,2,4-8,10 3,9
Y	INOUE, Tetsushi et al., Prevention of IDDM in BB rat by administration of immunomodulator, .beta.-1, 3 D-glucan, Horumon to Rinsho, 1989, Vol.37, No.6, pages 533 to 536, all pages (Chemical Abstracts, AN 111:108832)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August, 2002 (21.08.02)

Date of mailing of the international search report

03 September, 2002 (03.09.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04981

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KIDA, Kaichi et al., Effect of β -1,3 D Glucan on Diabetes Mellitus in BB Rats, Acta Paediatr Japonica, 1988, Vol.30 (Suppl), page 187	1-10
Y	KIHO, Tadashi et al., Structural features and hypoglycemic activities of two polysaccharides from a hot-water extract of Agrocybe cylindracea, Carbohydrate Research, 1994, Vol.251, No.0, pages 81 to 87	1-10
Y	FUJINO, Masayuki et al., Effect of Hot Water Extracts from Tamogitake on the Suppression Blood Glucose Elevation in Non-Insulin Dependent Diabetic Mice, Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 1998, Vol.45, No.10, pages 618 to 623	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04981

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 11 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04981

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)
and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Best Available Copy

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/84, 31/716, A61P3/10, A23L1/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/84, 31/716, A61P3/10, A23L1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)
JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	US 4820689 A(呉羽化学工業株式会社)1989.04.11&JP 60-45532 A&D E 3429551 A&US 5008243 A	1, 2, 4-8, 10 3, 9
X Y	JP 11-60495 A(呉羽化学工業株式会社)1999.03.02(ファミリーなし)	1, 2, 4-8, 10 3, 9
Y	INOUE, Tetsushi et al, Prevention of IDDM in BB rat by administration of immunomodulator, .beta.-1,3 D-glucan, Hormon to Rinsho, 1989, Vol. 37, No. 6, pp. 533-536 全頁参照 (Chemical Abstra	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.08.02

国際調査報告の発送日

03.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

4C

8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	cts, AN 111:108832)	
Y	KIDA, Kaichi et al, Effect of β -1,3 D Glucan on Diabetes Mellitus in BB Rats, Acta Paediatr Japonica, 1988, Vol. 30 (Suppl), p. 187	1-10
Y	KIHO, Tadashi et al, Structural features and hypoglycemic activities of two polysaccharides from a hot-water extract of <i>Agaricus cylindraceus</i> , Carbohydrate Research, 1994, Vol. 251, No. 0, p. 81-87	1-10
Y	FUJINO, Masayuki et al, Effect of Hot Water Extracts from <i>Tamogitake</i> on the Suppression Blood Glucose Elevation in Non-Insulin Dependent Diabetic Mice, Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 1998, Vol. 45, No. 10, pp. 618-623	1-10

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-14 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求項11-14の発明は、治療による人体の処置方法の発明であるので、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。